

УДК

DOI:

Alla Guekht<sup>1</sup>, Johannes Vester<sup>2</sup>, Wolf-Dieter Heiss<sup>3</sup>, Eugene Gusev<sup>4</sup>, Volker Hoemberg<sup>5</sup>,  
Volker W. Rahlfs<sup>2</sup>, Ovidiu Bajenaru<sup>6</sup>, Bogdan O. Popescu<sup>6, 7</sup>, Edith Doppler<sup>8</sup>, Stefan Winter<sup>8</sup>,  
Herbert Moessler<sup>9</sup>, Dafin Muresanu<sup>10, 11</sup>

<sup>1</sup>Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry and Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Department of Biometry and Clinical Research, IDV Data Analysis and Study Planning, Krailling, Germany

<sup>3</sup>Max Planck Institute for Metabolism Research, Cologne, Germany

<sup>4</sup>Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Department of Neurology, SHR Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Bad Wimpfen, Germany

<sup>6</sup>Department of Neurology, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

<sup>7</sup>Laboratory of Molecular Biology, "Victor Babes" National Institute of Pathology, Bucharest, Romania

<sup>8</sup>Department of Clinical Research, EVER Neuro Pharma GmbH, Unterach, Austria

<sup>9</sup>COMAMO LifeSciences GmbH, Mondsee, Austria

<sup>10</sup>Department of Clinical Neurosciences, "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

<sup>11</sup>"RoNeuro" Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania

## Безопасность и эффективность Церебролизина при восстановлении двигательных функций после инсульта: метаанализ исследований CARS

**Резюме.** В настоящем метаанализе объединены результаты двух идентичных исследований инсульта (CARS-1 и CARS-2), в которых оценивалась эффективность Церебролизина в отношении восстановления двигательных функций во время ранней реабилитации. Церебролизин — это нейропептидный препарат, который вводится парентерально и одобрен для лечения инсульта. Оба исследования имели проспективный, рандомизированный, двойной слепой, плацебо-контролируемый дизайн. Лечение Церебролизином в дозе 30 мл один раз в сутки в течение 3 недель начиналось через 24–72 ч после развития инсульта. Кроме того, пациенты принимали участие в стандартизированной программе реабилитации продолжительностью 21 день, которая начиналась в течение 72 ч после развития инсульта. Для обоих исследований с целью метаанализа использовались первичные данные анализа (анализ индивидуальных данных пациента). Было заранее запланировано объединение данных этих двух исследований с помощью процедур метаанализа, а методы были предварительно определены в слепом режиме. Определенная с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни (МУ) величина эффекта двух исследований в баллах по шкале ARAT в день 90-й свидетельствовала о превосходстве Церебролизина над плацебо (МУ 0,62,  $P < 0,0001$ , процедура суммирования Wei-Lachin, день 90-й, перенос данных последнего наблюдения вперед;  $N = 442$ ). Кроме того, анализ пользы на ранних этапах лечения в день 14-й и день 21-й с помощью шкалы тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), которая считается наиболее чувствительной по отношению к раннему улучшению состояния здоровья, продемонстрировал статистическую значимость (МУ 0,59,  $P < 0,002$ ). Соответствующее число пролеченных пациентов на одного излеченного (number-needed-to-treat, NNT) для клинически значимых изменений при ранней оценке по шкале NIHSS составляло 7,1 (95% ДИ 4–22). Церебролизин оказывал благоприятное действие на двигательную функцию и неврологический статус в период ранней реабилитации пациентов после острого ишемического инсульта. Показатели безопасности были сопоставимы с плацебо, что демонстрирует благоприятное соотношение польза/риск.

**Ключевые слова:** Церебролизин; инсульт; восстановление; польза на ранних этапах лечения; шкала NIHSS; метаанализ

## Введение

После того как применение мономодальной нейрорепрогективной терапии при остром ишемическом инсульте не продемонстрировало эффективности [1], необходимо разработать новые концепции, предусматривающие применение мультимодальных терапевтических стратегий, которые могут не только уменьшить повреждение тканей в острой фазе заболевания, но и дополнительно позволят поддерживать нейропластичность, тем самым улучшая восстановление. Чтобы достичь эффекта в процессе нейрореабилитации, лечение после инсульта должно начинаться как можно раньше и быть более продолжительным, чем это предусматривает парадигма нейрорепрогекции, согласно которой такой период обычно составляет около 10 дней. Такие терапевтические вмешательства должны сочетаться с реабилитационными мероприятиями, стимулирующими функциональные возможности. Эта концепция послужила основой для двух идентичных, рандомизированных, плацебо-контролируемых, двойных слепых исследований (CARS-1 и CARS-2), в которых оценивался эффект 3-недельного лечения Церебролизином — нейропептидным препаратом с мультимодальным действием — на восстановление после инсульта [2, 3]. Проведение настоящего метаанализа данных обоих исследований было заранее запланировано в слепом режиме с применением непараметрических методов, использованных в окончательном плане статистического анализа исследования CARS-2.

## Материалы и методы

### Определение исследований и сбор данных

Это формальный метаанализ данных двух одинаковых по дизайну исследований применения Церебролизина при инсульте: исследования CARS-1, которое проводилось в Европейском Союзе (ЕС) и Украине [4], и исследования CARS-2, которое проводилось в России. Для обоих исследований с целью метаанализа использовались данные исходного анализа (анализ индивидуальных данных пациентов — ИДП), что обеспечило высокую степень методологической согласованности [5]. Риск систематической ошибки указан в табл. 1.

### Статистические анализы

Предварительно запланированная непараметрическая процедура данного метаанализа ИДП хорошо известна и предусматривает использование надежного критерия Вилкоксона — Манна — Уитни (ВМУ) [6–9] (основной конечной точкой является шкала оценки, и ожидалось, что распределение может сдвигаться за счет выпадающих значений и эффектов нижних и верхних значений). Показателем величины эффекта, связанным с критерием ВМУ, является показатель превосходства Манна — Уитни (МУ) — высоконадежный показатель величины эффекта со сведенными к минимуму допущениями, который представляет собой золотой стандарт для полномасштабного порядкового анализа [10–14].

Формальным уравнением для МУ является уравнение  $[P(X < Y) + 0,5 P(X = Y)]$ . Традиционными эталонными значениями для показателя величины эффекта МУ являются следующие [15, 16]: 0,29 — исследуемый препарат значительно уступает препарату сравнения; 0,36 — исследуемый препарат умеренно уступает препарату сравнения; 0,44 — исследуемый препарат незначительно уступает препарату сравнения; 0,50 — исследуемый препарат и препарат сравнения сопоставимы; 0,56 — исследуемый препарат незначительно превосходит препарат сравнения; 0,64 — исследуемый препарат умеренно превосходит препарат сравнения; 0,71 — исследуемый препарат значительно превосходит препарат сравнения.

### Обработка критерия эффективности

*Двигательная функция верхних конечностей (шкала функционирования верхних конечностей)*

Основным критерием эффективности в обоих исследованиях было изменение оценки по шкале функционирования верхних конечностей (Action Research Arm Test, ARAT) [17] от исходного уровня до дня 90-го, которая характеризует восстановление двигательной функции верхней конечности. Диапазон баллов по шкале ARAT составляет от 0 (отсутствие функции) до 57 (нет ограничения функции). Анализ целевой подгруппы проводился для пациентов с исходным баллом по шкале ARAT > 0 (предварительно запланированная целевая подгруппа). Анализы чувствительности проводились со стратификацией по возрасту, полу и квартилям исходного балла по шкале ARAT.

*Ранние эффекты лечения (шкала тяжести инсульта Национального института здравоохранения США)*

Ранние эффекты лечения (день 14-й и день 21-й) оценивались на основании средних значений изменений исходного балла по шкале NIHSS [18] в рамках вторичного анализа. Шкала NIHSS отображает неврологические нарушения, и ее клинический раздел, вероятно, наилучшим образом отмечает ранние эффекты терапии при остром инсульте [19]. Недавнее исследование продемонстрировало, что шкала NIHSS действительно является наиболее чувствительной в отношении таких ранних временных точек [19]. Кроме того, шкала NIHSS меньше подвержена влиянию внешних факторов, что повышает чувствительность к лечению в остром периоде [19]. Диапазон баллов шкалы NIHSS составляет от 0 (отсутствие неврологических симптомов) до 42 (очень тяжелый неврологический дефицит). Лица, выполнявшие оценку, проходили обучение по применению шкалы NIHSS.

*Окончательная общая инвалидизация (модифицированная шкала Рэнкина)*

Модифицированная шкала Рэнкина [20] (мШР) — это функциональная шкала оценки общего исхода, которая определяет уровень инвалидизации после инсульта. Это 7-балльная порядковая шкала, в которой балл 0 означает отсутствие остаточных симптомов,

**Таблица 1. Оценка риска возникновения систематической ошибки: показатели качества включенных исследований**

Исследование	Маскирование кода рандомизации	Досрочное прекращение рандомизированного клинического исследования	Пациенты, слепой режим	Медицинские работники, слепой режим	Лица, собирающие данные, слепой режим	Лица, оценивающие результат, слепой режим
CARS-1	Да	Нет	Да	Да	Да	Да
CARS-2	Да	Нет	Да	Да	Да	Да

а наихудший из возможных баллов равен 6, он присваивается в случае смертельного исхода. Анализ этой вторичной конечной точки проводился в рамках дополнительной оценки основной функциональной конечной точки (оценка по шкале ARAT в день 90-й) на основании окончательных изменений от исходного уровня.

### Обработка показателей безопасности

Критериями безопасности были нежелательные явления, возникшие во время лечения (НЯВЛ), серьезные нежелательные явления, возникшие во время лечения (СНЯВЛ), и смерть.

### Обработка пропущенных значений

Пропущенные значения заменялись с помощью метода переноса данных последнего наблюдения вперед (last observation carried forward, LOCF). В дополнение к анализу чувствительности проводился анализ наблюдавшихся случаев (НС).

### Временные точки

В соответствии с основными исследуемыми конечными точками обоих исследований CARS для данного метаанализа день 90-й был также основной временной точкой. Кроме того, по средним значениям оценок в день 14-й и день 21-й оценивалась польза на ранних этапах лечения. Визиты в рамках исследования проводились через 7 дней (визит 3; B3), 14 дней (B4) и 21 день (B5) после определения исходного уровня и в день 42-й (B6) и день 90-й (B7) после инсульта.

### Выборки пациентов

Все анализы в рамках настоящего метаанализа проводились на основании данных модифицированной выборки «пациенты, которым назначено лечение» (modified intention-to-treat, mITT), включавшей всех рандомизированных пациентов, которые получили по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата и у которых проводилась связанная с основной конечной точкой оценка на исходном уровне и по меньшей мере в одной из временных точек после получения первой дозы исследуемого препарата (предварительно запланированное определение набора данных).

### Методы синтеза

Заранее запланированным методом синтеза для показателя величины эффекта, определенного с помощью критерия Манна — Уитни (МУ) [10–14]

(см. также раздел «Статистические анализы»), был критерий стохастического упорядочения Wei-Lachin (одномерный критерий) [21] — максиминный эффективный робастный критерий (maximin-efficient robust test, MERT) [22, 23], который обеспечивает комбинированную оценку МУ и проверку общего эффекта лечения в группе независимых исследований. В сочетании со стохастическим упорядочением или одномерной альтернативой это мощная и надежная процедура метаанализа для объединения величины эффекта МУ разных исследований. Одномерную альтернативу для стохастического превосходства необходимо интерпретировать следующим образом: по меньшей мере одно исследование предусматривает основополагающий истинный благоприятный эффект, и ни одно исследование не включает нежелательный эффект (отсутствие качественного взаимодействия). В отличие от других процедур суммирования применение процедуры Wei-Lachin также является целесообразным в случае оценки только очень небольшого количества исследований, как в данном случае, когда включены два исследования с одинаковым дизайном. Первоначально подход Wei-Lachin был разработан для надежно суммирования результатов подгрупп, он требует минимальных допущений и продемонстрировал также надежность при наличии гетерогенности [21]. Качественное взаимодействие проверялось с помощью средних значений критерия Гейла — Саймона [24].

Кроме того, в качестве анализа чувствительности рассчитывались показатели в рамках классических процедур суммирования на основании модели с фиксированным эффектом (Хеджеса — Олкина) [25] и модели со случайными эффектами (Дер Симониана — Лэрда) [26]. Тесты, связанные с проверкой на количественную гетерогенность, проводились с использованием стандартного статистического критерия хи-квадрат [27] и статистики I<sup>2</sup> [28]. Следует отметить, что применение модели с фиксированным эффектом менее целесообразно в случае гетерогенности, тогда как модель со случайными эффектами (Дер Симониана — Лэрда) требует большего количества включенных исследований для получения надежного показателя оценки дисперсии между исследованиями [29–31]. Таким образом, результаты классических процедур суммирования необходимо интерпретировать с определенной осторожностью и только во вторую очередь.

## Результаты

### Исследуемая выборка

В общей сложности было рандомизировано 448 пациентов (CARS-1 — 208 пациентов, CARS-2 — 240 пациентов, см. табл. 2). Все они получали исследуемый препарат (выборка для оценки безопасности  $N = 448$ ), однако только у 442 пациентов (98,7 %) проводилась оценка по шкале ARAT после применения первой дозы исследуемого препарата, в связи с чем они отвечали критериям анализа mITT на основании оценки по шкале ARAT в день 90-й. Для анализа НС в наличии были соответствующие данные 429 пациентов (97,1 % mITT). Досрочное прекращение лечения отмечалось в 3,8 (CARS-1) и 4,2 % (CARS-2) случаев. Общая частота наблюдений, отсутствующих у рандомизированных пациентов, составляла 4,2 % (CARS-1 — 3,9 %, CARS-2 — 4,6 %), что ниже рекомендованного эталонного значения, составляющего 10 % для исследований, качество которых основано на доказательных данных класса I [32–34]. Средний возраст пациентов составлял 63,8 года, доля мужчин была 59,7 %, а общий средний балл по шкале NIHSS для объединенных исследований был равен 8,1. Характеристики включенных исследований и пациентов описаны в табл. 2.

### Двигательная функция верхних конечностей (основная окончательная конечная точка оценки по шкале ARAT)

Группа, получавшая Церебролизин, продемонстрировала довольно схожий окончательный результат в день 90-й (B7) в обоих исследованиях с медианными уровнями баллов по шкале ARAT выше 50, то есть в верхних пределах шкалы ARAT (окончательная медиана CARS-1 — 51 балл; CARS-2 — 55 баллов; рис. 1).

Предварительно запланированный непараметрический метаанализ LOCF продемонстрировал незначи-

тельное или умеренное превосходство Церебролизина в отношении изменений от исходного уровня основного функционального критерия эффективности по шкале ARAT в день 90-й с объединенной величиной эффекта  $MY 0,62$  (95% ДИ 0,57–0,68;  $P < 0,0001$ ; процедура суммирования Wei-Lachin (MERT), рис. 2, верхняя часть).

Целевая выборка была предварительно определена в обоих планах первоначальных исследований и не включала пациентов с исходными баллами по шкале ARAT, равными 0. Основным обоснованием был тот факт, что причины исходной оценки по шкале ARAT, равной 0 баллов, могут быть очень разными и не всегда связанными с функцией верхних конечностей. В заранее запланированной гомогенной целевой выборке с исходным баллом по шкале ARAT  $> 0$  анализ LOCF продемонстрировал незначительное или умеренное превосходство Церебролизина с объединенной величиной эффекта  $MY 0,61$  (95% ДИ 0,54–0,68;  $P = 0,0015$ ; процедура суммирования Wei-Lachin (MERT), рис. 2, нижняя часть).

### Ранние эффекты лечения (шкала NIHSS)

Полезность на ранних этапах лечения оценивалась на основании изменений от исходного уровня оценки по шкале NIHSS [18] в день 14-й и день 21-й. Результаты оценки эффекта на ранних этапах лечения на основании среднего значения баллов по шкале NIHSS в обоих случаях были статистически достоверными (день 14-й:  $P = 0,0016$ , день 21-й:  $P = 0,0010$ , процедура суммирования Wei-Lachin (MERT), рис. 3).

Клиническая значимость анализировалась с использованием исходного определения Национального института неврологических расстройств и инсульта (National Institute of Neurological Diseases and Stroke, NINDS) [35] (изменение оценки по шкале NIHSS по меньшей мере на 4 балла или исчезновение симптомов). Результат соответствующего метаанализа,

Таблица 2. Характеристика исследований и демографических данных для исследований CARS-1 и CARS-2

Исследование	Продолжительность исследования, дней	Количество инфузий <sup>a</sup>	Рандомизированные пациенты (выборка для оценки безопасности), $N$	Пациенты из выборки mITT, $N$ (%) <sup>b</sup>	Действующая оценка по шкале ARAT, $N$ (%) <sup>c</sup>		Средний возраст <sup>d</sup> , лет	Мужчины <sup>d</sup> , %	Средний балл по NIHSS <sup>e</sup>
					LOCF	НС			
CARS-1	90	21	208	205 (98,6)	205 (100)	200 (97,6)	64,0	63,9	9,2
CARS-2	90	21	240	237 (98,8)	237 (100)	229 (96,6)	63,5	56,5	6,8
Комбинированные данные	90	21	448	442 (98,7)	442 (100)	429 (97,1)	63,8	59,7	8,1

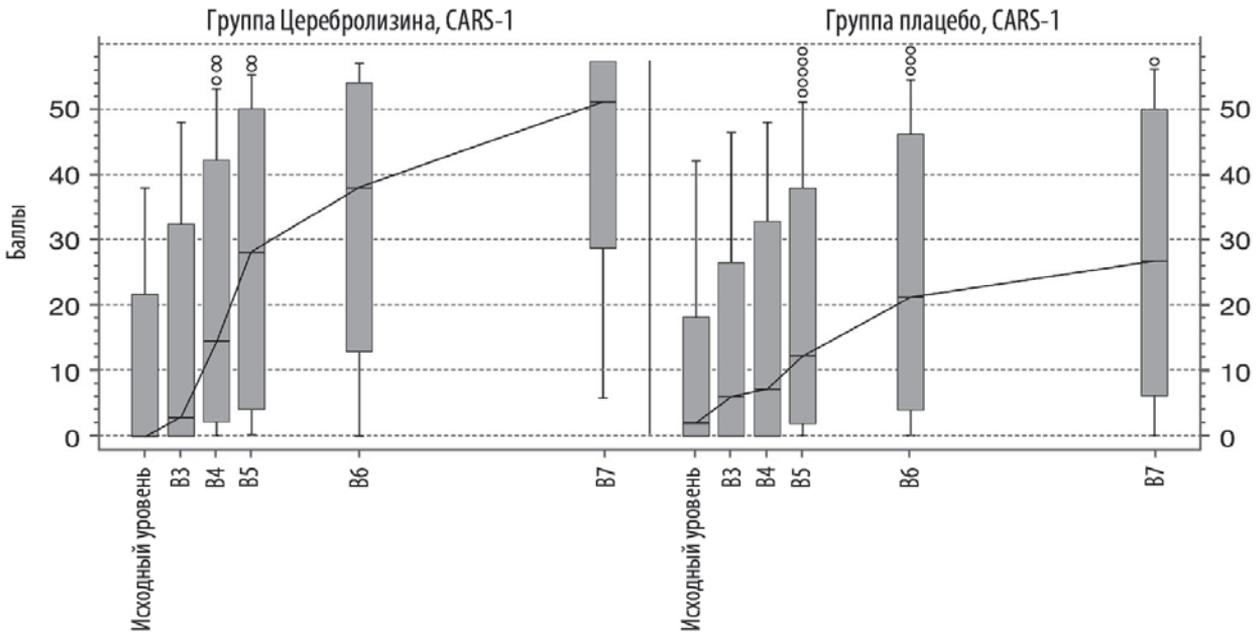
Примечания: <sup>a</sup> — пациенты, получавшие плацебо или Церебролизин в дозе 30 мл/сутки; <sup>b</sup> — % относится к рандомизированным пациентам; <sup>c</sup> — % относится к пациенту из выборки mITT; <sup>d</sup> — % рандомизированных пациентов; <sup>e</sup> — % пациентов из выборки mITT; ARAT — шкала функционирования верхних конечностей; LOCF — перенос данных последнего наблюдения вперед; mITT — модифицированная выборка «пациенты, которым назначено лечение»; NIHSS — шкала тяжести инсульта Национального института здравоохранения США; НС — наблюдавшиеся случаи.

### Шкала ARAT (паретическая сторона) [баллы]

Абсолютные значения; LOCF

Выборка mITT

Блочная диаграмма (P10, P90)

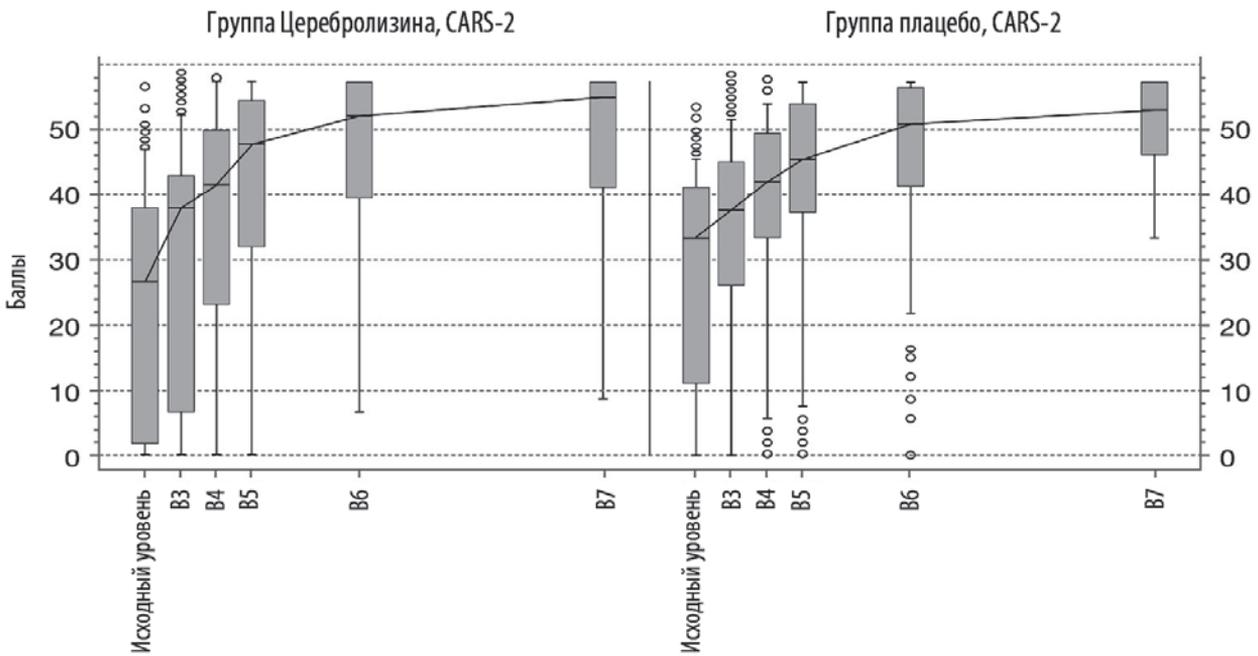


### Шкала ARAT (паретическая сторона) [баллы]

Абсолютные значения; LOCF

Выборка mITT

Блочная диаграмма (P10, P90)



**Рисунок 1. Динамика изменений баллов по шкале ARAT в группе Церебролизина (30 мл/сутки) и группе плацебо в исследовании CARS-1 (верхняя часть) и CARS-2 (нижняя часть). Блочная диаграмма (P10, P90), абсолютные значения, mITT, LOCF**

основанного на отношении рисков (ОР) в день 21-й, был статистически достоверным в пользу Церебролизина (ОР = 1,805; 95% ДИ 1,19–2,73;  $P = 0,0053$ ,  $P = 0$  %). Разница в частоте возникновения клинически значимых изменений оценки по шкале NIHSS составляла 17,3 % в исследовании CARS-1 и 11,0 % в исследовании CARS-2, в обоих случаях в пользу Церебролизина. Объединенное количество пролеченных пациентов на одного излеченного (number-needed-to-treat, NNT) для клинически значимых изменений при ранней оценке по шкале NIHSS составляло 7,1 (95% ДИ 4–22).

### Безопасность и переносимость

В общей сложности 96,2 % пациентов, проходивших лечение в исследованиях CARS-1 и CARS-2, получили 21 инфузию препарата (Церебролизина — 96,9 %; плацебо — 95,5 %). Сообщалось по меньшей мере об одном нежелательном явлении (НЯ) у 46 % пациентов, получавших лечение Церебролизин, по сравнению с 41,5 % пациентов в группе плацебо. Большинство из них были оценены как НЯ легкой степени тяжести (среди получавших Церебролизин — 65,9 %; среди получавших плацебо — 66,8 %). Наиболее частыми нежелательными явлениями, возникшими во время лечения (НЯВЛ), о которых сообщали по меньшей мере 5 % пациентов в каждой группе лечения, были инфекции мочевыводящих путей (5,8 % в группе Церебролизина и 7,6 % в группе плацебо) и депрессия (8,5 % в группе Церебролизина и 6,3 % в группе плацебо). У одиннадцати пациентов (4,9 % в каждой группе

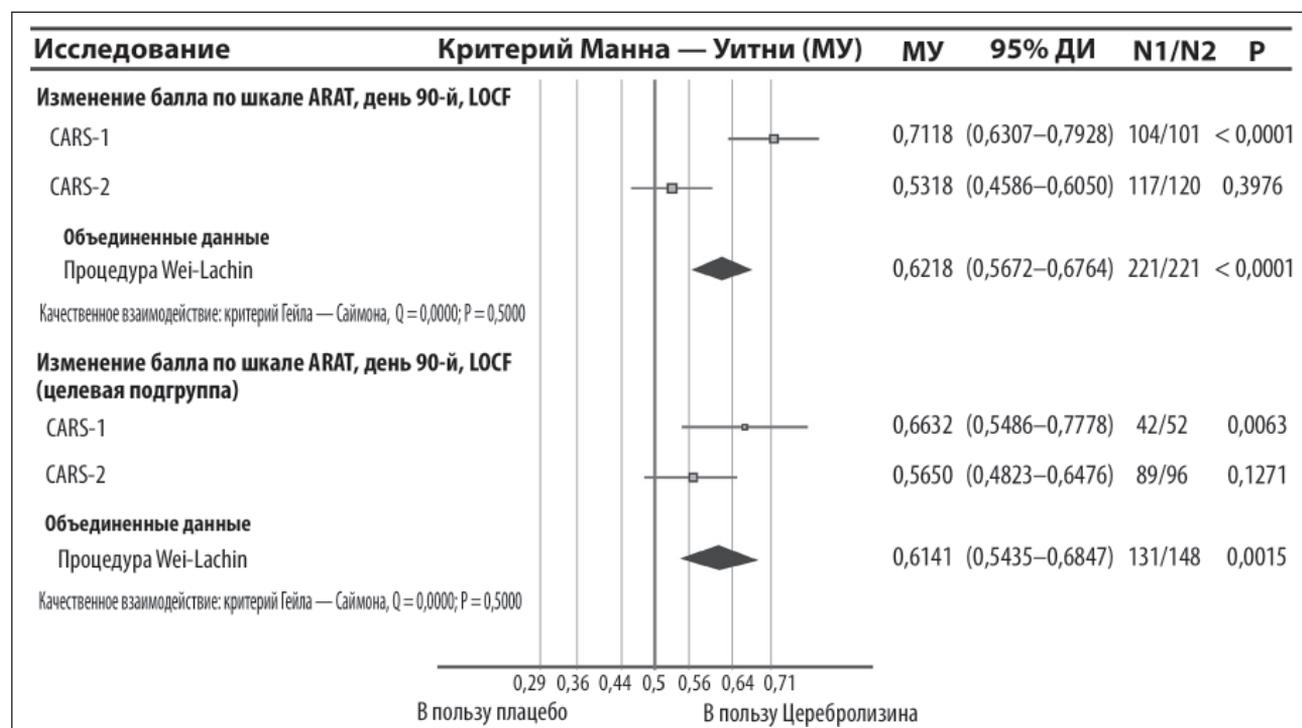
возникли серьезные нежелательные явления (СНЯ), однако ни одно СНЯ не было оценено как связанное с исследуемым препаратом. В группе Церебролизина исход всех СНЯ описывался как «разрешились» или «разрешились с последствиями», за исключением двух пациентов (0,9 %), которые умерли от пневмонии и ишемического инсульта. В группе плацебо четыре пациента (1,8 %) умерли из-за сепсиса, сопровождавшегося острой почечной недостаточностью и комой, сепсиса, сопровождавшегося полиорганной недостаточностью, ишемии кишечника и субдуральной гематомы с внутримозговым кровоизлиянием.

Основные показатели жизнедеятельности не различались в группах лечения, и эти факторы не продемонстрировали клинически значимых изменений в ходе исследования. Результаты лабораторных анализов, которые исследователи отнесли к клинически значимым, не продемонстрировали значительных различий между группами лечения, также не было обнаружено каких-либо тенденций к патологическим отклонениям в результатах лабораторных анализов. В целом результаты, касающиеся безопасности, отображали ожидаемый профиль безопасности и переносимости у пациентов после острого ишемического инсульта.

### Анализ чувствительности

#### Анализ наблюдавшихся случаев

Поскольку пропущенные и выпавшие значения создают риск возникновения систематической ошибки, в качестве заранее запланированного анализа



**Рисунок 2. Метаанализ изменений балла по шкале ARAT от исходного уровня в исследованиях CARS-1 и CARS-2. Сравнение применения Церебролизина (30 мл/сутки) и плацебо в день 90-й в выборке mITT (верхняя часть) и в целевой подгруппе с исходным баллом по шкале ARAT > 0 (нижняя часть); перенос данных последнего наблюдения вперед (LOCF). Процедура суммирования Wei-Lachin, максимальный эффективный робастный критерий (MERT), величина эффекта: критерий Манна — Уитни (МУ)**

чувствительности проводился анализ наблюдавшихся случаев (НС). Результат анализа НС для основного критерия эффективности по шкале ARAT хорошо согласовывался с основным анализом LOCF ( $MU_{НС} = 0,62$  с  $P_{НС} < 0,0001$  по сравнению с  $MU_{LOCF} = 0,62$  с  $P_{LOCF} < 0,0001$ ). Согласованность результатов была ожидаемой, поскольку выборка НС составляла 97,1 % по сравнению с полной выборкой mITT, что сводило к минимуму соответствующий риск возникновения систематической ошибки.

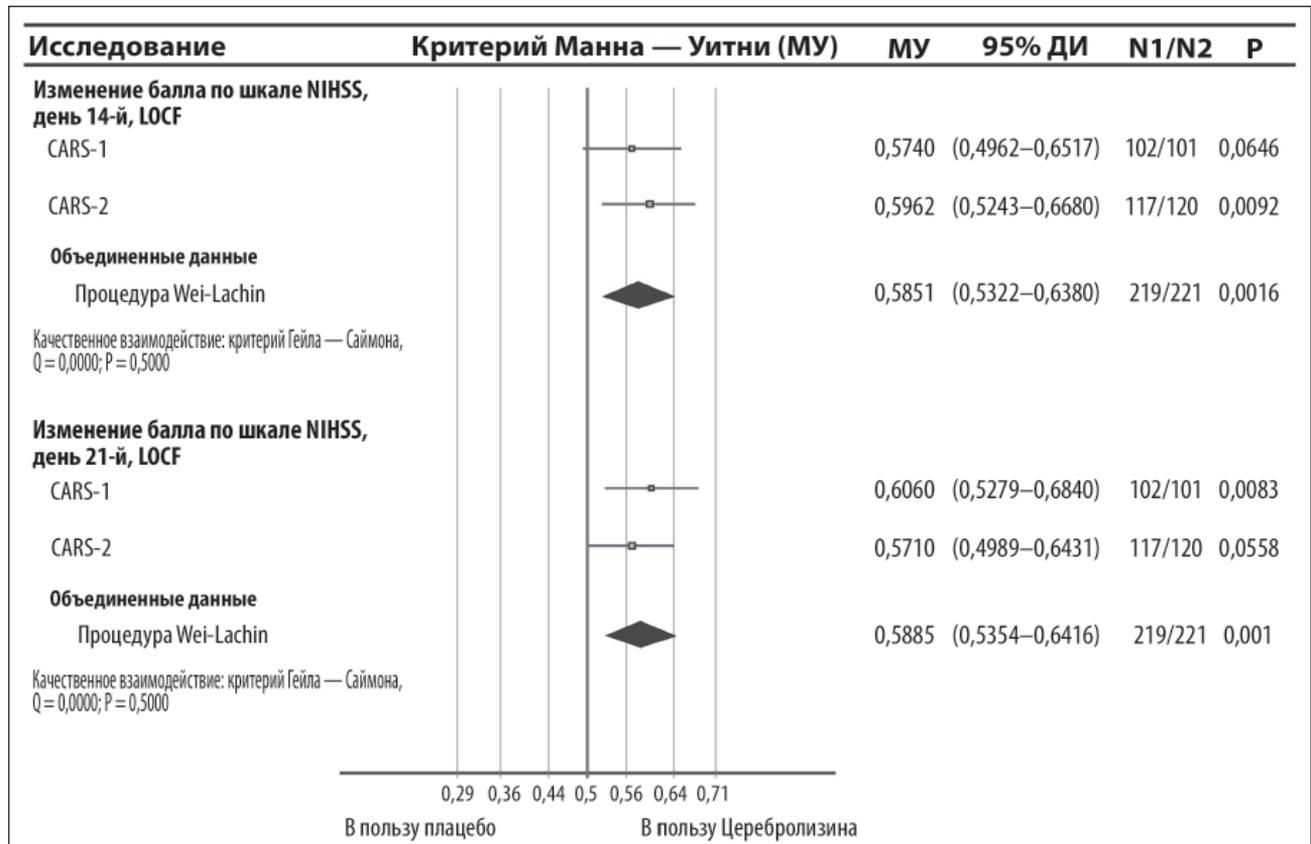
То же самое касается результата НС для заранее определенной целевой подгруппы (оценка по шкале ARAT > 0) в день 90-й, что опять же хорошо сопоставимо с анализом LOCF ( $MU_{НС} = 0,61$  с  $P_{НС} < 0,0023$  по сравнению с  $MU_{LOCF} = 0,61$  с  $P_{LOCF} < 0,0015$ ).

**Классический синтез**

В качестве анализа второй линии проводился классический анализ фиксированных и случайных эффектов в дополнение к надежному методу стохастического превосходства (MERT), который был анализом первой линии. В конечном итоге величина эффекта для изменений оценки по шкале ARAT от исходного уровня до оценки в день 90-й с учетом фиксированного эффекта и случайных эффектов была очень хорошо сопоставима с результатами основной процедуры суммирования Wei-Lachin (MERT) с  $MU_{фиксированный} = 0,61$  и

$MU_{случайный} = 0,62$  по сравнению с  $MU_{MERT} = 0,62$  (рис. 2, верхняя часть). Хотя результаты, касающиеся фиксированного эффекта, являются статистически значимыми ( $P_{фиксированный} < 0,0001$ , 95% ДИ 0,56–0,67) и, таким образом, хорошо сопоставимы с результатами процедуры суммирования Wei-Lachin (MERT) с  $P_{MERT} < 0,0001$ , результаты, касающиеся случайных эффектов, не были таковыми ( $P_{случайный} = 0,1791$ , 95% ДИ 0,44–0,80). Такое отклонение необходимо интерпретировать с определенной осторожностью вследствие нецелесообразности применения случайного подхода для надлежащей оценки дисперсии между исследованиями при наличии только двух исследований [29–31].

Хотя результаты проверки качественного взаимодействия свидетельствуют об отсутствии признаков противоположных эффектов (критерий Гейла — Саймона,  $P = 0,5$ ), результаты изучения количественного взаимодействия свидетельствуют о серьезной гетерогенности в полной выборке mITT в отношении окончательных результатов оценки по шкале ARAT в день 90-й ( $I^2 = 0,90$ ). Данная гетерогенность может быть следствием значительно меньшей степени тяжести инсульта у пациентов в исследовании CARS-2, что позволяет получить хорошую степень восстановления также и в группе плацебо. Заранее запланированный анализ целевой подгруппы (с исключением пациен-



**Рисунок 3. Метаанализ ранних изменений балла по шкале NIHSS от исходного уровня в исследованиях CARS-1 и CARS-2. Сравнение применения Церебролизина (30 мл/сутки) и плацебо в день 14-й (верхняя часть) и в день 21-й (нижняя часть) в выборке mITT; перенос данных последнего наблюдения вперед (LOCF). Процедура суммирования Wei-Lachin, максиминный эффективный робастный критерий (MERT), величина эффекта: критерий Манна — Уитни (МУ)**

тов с нулевыми баллами по шкале ARAT на исходном уровне) значительно уменьшал влияние исходной гетерогенности двух исследований ( $MU_{\text{фиксированный}} 0,60$  и  $MU_{\text{случайный}} 0,61$  по сравнению с  $MU_{\text{MERT}} 0,61$ , рис. 2, нижняя часть; все двусторонние значения  $P < 0,05$ ), а количественная гетерогенность в день 90-й уменьшалась в целевой подгруппе до значения ниже 50 % ( $P = 0,46$ ). Дополнительная информация относительно структурной гетерогенности двух исследований и последующих анализов чувствительности представлена в разделе «Обсуждение».

#### *Поправка на пол, возраст и исходный балл по шкале ARAT*

Стратифицированные анализы для пола пациентов, квартилей исходного балла по шкале ARAT и возраста были определены в качестве дополнительных анализов чувствительности для основного критерия эффективности по шкале ARAT. Для исследований CARS-1 и CARS-2 коррективная, учитывающая эти искажающие факторы, проводилась на уровне отдельно взятого исследования. Метаанализы скорректированных результатов продемонстрировали отсутствие признаков искажающего влияния, все скорректированные результаты были хорошо сопоставимы с нескорректированными результатами (пол:  $MU_{\text{скор.}} 0,62$ , возраст:  $MU_{\text{скор.}} 0,63$ , исходный балл по шкале ARAT:  $MU_{\text{скор.}} 0,62$  по сравнению с  $MU_{\text{нескор.}} 0,62$ , все значения  $P < 0,0001$ ). То же самое касается соответствующих анализов НС.

## **Обсуждение**

Настоящий метаанализ включает результаты двух одинаковых исследований применения Церебролизина у пациентов после инсульта в раннем реабилитационном периоде. Оба исследования были плацебо-контролируемыми двойными слепыми испытаниями в параллельных группах с периодом лечения продолжительностью 21 день. Пациенты были случайным образом распределены для получения Церебролизина или плацебо, а группы лечения были одинаково сбалансированы в отношении демографических характеристик. Все анализы проводились с использованием индивидуальных данных пациентов (ИДП). Лечение Церебролизином привело к статистически достоверной пользе с учетом результатов заранее запланированного непараметрического метаанализа основного критерия эффективности по шкале ARAT (процедура суммирования Wei-Lachin (MERT)) в полной выборке mITT, а также в заранее запланированной целевой подгруппе пациентов с исходным баллом по шкале ARAT  $> 0$ . Частота досрочного прекращения лечения в обоих исследованиях составляла меньше 5 % (CARS-1 — 3,8 %; CARS-2 — 4,2 %), что повышает достоверность как каждого отдельно взятого исследования, так и итогового метаанализа.

Хотя в рамках каждого отдельного исследования группы лечения были хорошо сопоставимы на исходном уровне и величины раннего эффекта лечения в отношении раннего улучшения очень хорошо согласовывались, окончательные результаты в день

90-й продемонстрировали значительную гетерогенность величины эффекта вследствие выраженного конечного влияния эффекта максимальных значений в группе плацебо в исследовании CARS-2. Эффект максимальных значений хорошо объясняется существенно более легкими (по степени тяжести инсульта) исходными уровнями, что позволило получить в исследовании CARS-2 хороший окончательный исход также и в группе плацебо. Чтобы лучше понять структурные различия между двумя исследованиями, а также получить дополнительные сведения для разработки дизайнов исследований и концепций лечения в будущем, ситуация, касающаяся исходного уровня, будет обсуждаться более подробно с использованием значительно отклоняющихся результатов в двух группах плацебо (окончательная медиана балла по шкале ARAT в группе плацебо в исследовании CARS-2 составила 53 балла по сравнению с 27 баллами в исследовании CARS-1).

Тщательное сравнение распределения в группах плацебо в этих двух исследованиях с помощью средних значений интегральной функции распределения показало, что в исследовании CARS-2 исходные уровни были существенно более легкими (по степени тяжести инсульта), чем в исследовании CARS-1, для всего распределения баллов по шкале ARAT (сильное смещение вправо кривой для исследования CARS-2). Это также отражалось на соответствующих медианах исходных баллов по шкале ARAT: 33 (легкая степень) [36] в исследовании CARS-2 по сравнению с 2 (тяжелая степень) [36] в исследовании CARS-1.

Дополнительные исходные характеристики подчеркнули гетерогенность двух выборок, получавших плацебо: с исходным нулевым баллом по шкале ARAT (наихудший балл) у 20 % участников в сравнении с 49 % участников и исходным баллом по шкале NIHSS  $\leq 7$  у 70 % участников (CARS-2) в сравнении с 30 % участников (CARS-1), поэтому исходные различия двух исследований являются действительно существенными и хорошо объясняют положительные результаты, полученные для группы плацебо в исследовании CARS-2.

Это также очевидно на основании балла подшкалы оценки двигательных функций шкалы NIHSS: исходный балл 1, свидетельствующий только о незначительном нарушении, был присвоен 16,8 % пациентов, получавших плацебо, в исследовании CARS-1, тогда как такой же балл был присвоен 58,3 % пациентов, получавших плацебо, в исследовании CARS-2 (средний исходный балл по шкале NIHSS при оценке двигательных функций паретической руки составил 2,6 в исследовании CARS-1 по сравнению с 1,7 в исследовании CARS-2). Важно отметить, что оценка по шкале NIHSS или отдельные показатели шкалы NIHSS не являлись критериями включения или исключения; критерий включения, касающийся двигательного дефицита руки, основывался на основном критерии эффективности, выраженном в оценке по шкале ARAT.

Наряду с наблюдаемыми эффектами максимальных значений в исследовании CARS-2 (см. блочные диаграммы на рис. 1, нижняя часть) различная ситуа-

ция на исходном уровне хорошо объясняет гетерогенность величин эффекта при сравнении Церебролизина с плацебо. В тех случаях, когда у пациентов на исходном уровне уже отмечается состояние легкой степени тяжести, при применении плацебо через 90 дней также могут быть достигнуты максимальные значения шкал оценки исхода.

Основной источник гетерогенности на исходном уровне можно устранить, отсеяв нулевые баллы по шкале ARAT (наихудший из возможных баллов шкалы ARAT). Проблема, связанная с нулевыми значениями и соответствующий эффект минимальных значений обсуждались в прошлом многими исследователями [37–39]. Как и ожидалось, гетерогенность исследований можно было значительно уменьшить в целевой подгруппе (снижение  $P$  с  $> 90$  до  $< 50$  %), и метаанализ двух исследований становился статистически достоверным также и в модели со случайными эффектами (двустороннее значение  $P = 0,0288$ ).

Nijland и др. [39] определили эталонные критерии для эффектов минимального и максимального значения шкалы ARAT в пределах  $< 3$  баллов (минимальное значение) и  $> 54$  баллов (максимальное значение). Анализ чувствительности, в котором применялись такие эталонные критерии к исходным баллам по шкале ARAT с целью определения более гомогенной подгруппы общей выборки, продемонстрировал статистическую достоверность для всех анализов, включая модель со случайными эффектами (МУ 0,61, 95% ДИ 0,53–0,68,  $P = 0,0068$ , процедура суммирования Wei-Lachin (MERT); МУ 0,59, 95% ДИ 0,52–0,66,  $P = 0,0110$ , фиксированные эффекты; МУ 0,59, 95% ДИ 0,52–0,66, случайные эффекты,  $P = 0,0$ ). Таким образом, исключив пациентов с крайними значениями на исходном уровне согласно Nijland [39], мы уменьшили гетерогенность для двух исследований даже более существенно, чем только за счет исключения нулевых исходных значений оценки по шкале ARAT, что привело к значительному уменьшению  $P$  с  $> 90$  до  $0$  %. Возможно, будет целесообразно применять такие эталонные критерии в будущих исследованиях, чтобы контролировать гетерогенность и получать более точные результаты. Применение эталонных критериев, накладывающих большие ограничения (особенно в верхней части шкалы ARAT), невозможно было оценить вследствие небольшого количества пациентов, попадающих в пределы потенциального диапазона, представляющего интерес.

С учетом окончательного влияния эффектов максимального значения в группе плацебо в исследовании CARS-2 (день 90-й) особый интерес в плане влияния на гетерогенность представляли анализы в более ранние временные точки: эффекты плацебо могли еще не достигнуть максимального значения, характерного для надлежащего восстановления, таким образом представляя возможность для выявления дополнительных благоприятных эффектов лечения и потенциально сближая результаты двух исследований.

Как указывалось ранее, шкала NIHSS является наиболее чувствительным инструментом для таких

более ранних временных точек [19]. Все анализы для выявления пользы на ранних этапах лечения с помощью средних баллов по шкале NIHSS, включая классические модели с фиксированным эффектом и случайными эффектами, продемонстрировали статистическую достоверность (день 14-й:  $P = 0,0016$ , процедура суммирования Wei-Lachin (MERT);  $P = 0,0014$  фиксированные эффекты,  $P = 0,0014$  случайные эффекты,  $P = 0,0$ ; день 21-й:  $P = 0,001$ , процедура суммирования Wei-Lachin (MERT);  $P = 0,0013$  фиксированные эффекты,  $P = 0,0013$  случайные эффекты,  $P = 0,0$ ). Таким образом, гетерогенность между исследованиями была полностью устранена. Это подтверждают результаты Кегг и др. (2012) [19], которые подчеркивают важность ранней оценки по шкале NIHSS для будущих исследований инсульта вследствие ее большей чувствительности и лучшего контроля фонового шума.

Дополнительный анализ окончательной общей инвалидизации проводился с использованием модифицированной шкалы Рэнкина (мШР), поскольку это наиболее широко используемый функциональный показатель в исследованиях инсульта. Непараметрический анализ мШР продемонстрировал статистическую достоверность для заключительного визита (день 90-й) с объединенным показателем МУ 0,61 и  $P < 0,0001$  в выборке mITT (процедура суммирования Wei-Lachin (MERT)). Анализ подгруппы Nijland (см. выше) привел к получению идентичной величины эффекта (МУ 0,61;  $P = 0,0031$ ). Как и ожидалось, в случае значительно более легкой первоначальной степени тяжести инсульта в исследовании CARS-2 в конце двух исследований наблюдалась существенная гетерогенность окончательных величин эффекта оценки по шкале мШР, даже в более гомогенной подгруппе Nijland (исключающей пациентов с крайними значениями оценки по шкале ARAT на исходном уровне): хотя исследование CARS-1 продемонстрировало выраженные эффекты лечения с МУ 0,70, в исследовании CARS-2 наблюдались лишь слабые эффекты с МУ 0,52. Такие различия хорошо объясняются упомянутым влиянием эффектов максимального значения в исследовании CARS-2, что препятствует достаточной аналитической чувствительности для окончательной оценки по шкале мШР. Рекомендуется проведение дополнительных исследований при более тяжелой начальной степени тяжести инсульта, чтобы лучше изучить величину эффектов лечения в отношении долгосрочного функционального исхода.

## Выводы

Данный метаанализ предоставил свидетельства того, что Церебролизин оказывает благоприятный эффект на восстановление двигательных функций у пациентов после инсульта в раннем реабилитационном периоде. Основным результатом метаанализа (оценка по шкале ARAT в день 90-й) был статистически значимым в полной выборке mITT ( $P < 0,0001$ ), а также в заранее запланированной целевой подгруппе ( $P = 0,0015$ ). Несмотря на то, что наблюдалась

некоторая гетерогенность исследований, которая хорошо объяснялась разной первоначальной степенью тяжести инсульта с существенно более легкими случаями в исследовании CARS-2, анализы чувствительности у пациентов, результаты которых находились в пределах эталонных критериев для эффектов минимального и максимального значений шкалы ARAT согласно Nijland [39], уменьшили гетерогенность до 0 % ( $F$ ), что продемонстрировало согласованную статистическую значимость во всех моделях анализа. Кроме того, анализ пользы на ранних этапах лечения в день 14-й и день 21-й с помощью шкалы тяжести инсульта Национального института здравоохранения США (NIHSS), которая считается наиболее чувствительной в отношении раннего улучшения состояния [19], продемонстрировал статистическую значимость для всех методов анализа. Количество пролеченных пациентов на одного излеченного (number-needed-to-treat, NNT) для клинически значимых изменений при ранней оценке по шкале NIHSS составляло 7,1 (95% ДИ 4–22) с различиями в частоте 17,3 % в исследовании CARS-1 и 11,0 % в исследовании CARS-2.

Касающиеся безопасности характеристики Церебролизина были сопоставимы с плацебо, что свидетельствует о благоприятном соотношении пользы и риска.

Врачи должны рассматривать Церебролизин в качестве терапевтического средства в случаях, когда требуется лечение в раннем восстановительном периоде после инсульта. Вследствие поискового характера двух исследований эти результаты необходимо подтвердить более масштабной группой исследований с достаточной первоначальной степенью тяжести инсульта. Кроме того, для будущих исследований эффективности можно рассмотреть возможность внедрения надлежащего критерия включения на основании балла по шкале ARAT, чтобы избежать влияния эффектов минимального и максимального значений. Положительные и очень гомогенные результаты, касающиеся пользы на ранних этапах лечения (оценка по шкале NIHSS), могут способствовать проведению будущих исследований ранней фазы, касающихся терапевтических вмешательств после острого ишемического инсульта.

**Конфликт интересов.** Не заявлен.

## Список литературы

1. Tymianski M. Novel approaches to neuroprotection trials in acute ischemic stroke // *Stroke*. — 2013. — 44. — 2942-2950. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.000731
2. Muresanu D.F. Neuromodulation with pleiotropic and multimodal drugs — future approaches to treatment of neurological disorders // *Acta Neurochir. Suppl.* — 2010. — 106. — 291-294.
3. Riley C., Hutter-Paier B.U., Windisch M., Doppler E., Moessler H., Wronski R. A peptide preparation protects cells in organotypic brain slices against death after glutamate intoxication // *J. Neural Transm.* — 2006. — 113. — 103-110.
4. Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoemberg V., Bajenaru O., Popescu C.D., Vester J.C. et al. Cerebrolysin and Recovery after Stroke (CARS): A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Multi-center Trial // *Stroke*. — 2016. — 47 (1). — 151-159.
5. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gotzsche P.C., Ioannidis J.P.A. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration // *BMJ*. — 2009. — 339. — b2700.
6. Wilcoxon F. Individual comparisons by ranking methods // *Biom. Bull.* — 1945. — 1. — 80-83.
7. Mann H.B., Whitney D.R. On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other // *Ann. Math. Statistic.* — 1947. — 18. — 50-60.
8. Armitage P., Berry G., Matthews J.N.S. *Statistical Methods in Medical Research*, 4<sup>th</sup> ed. — Malden: Blackwell Science, 2002.
9. Sprent P., Smeeton N.C. *Applied Nonparametric Statistical Methods*, 3<sup>rd</sup> ed. — Boca Raton: Chapman and Hall, 2001.
10. D'Agostino R.B., Campbell M., Greenhouse J. The Mann-Whitney statistic: continuous use and discovery // *Statist. Med.* — 2006. — 25. — 541-542. doi: 10.1002/sim.2508
11. Rothmann M.D., Wiens B.L., Chan I.S. *Design and Analysis of Non-Inferiority Trials*. — Boca Raton: Chapman & Hall/CRC, 2011.
12. Munzel U., Hauschke D. A nonparametric test for proving non-inferiority in clinical trials with ordered categorical data // *Pharmaceut Statist.* — 2003. — 2. — 31-37. doi: 10.1002/pst.17
13. Kieser M., Friede T., Gondan M. Assessment of statistical significance and clinical relevance // *Stat. Med.* — 2013. — 32. — 1707-1719.
14. Rahlfs V.W., Zimmermann H., Lees K.L. Effect size measures and their relationships in stroke studies // *Stroke*. — 2014. — 45. — 627-633.
15. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. — Hillsdale: Lawrence Erlbaum Associates, 1988.
16. Colditz G.A., Miller J.N., Mosteller F. Measuring gain in the evaluation of medical technology: the probability of a better outcome // *Int J. Technol. Assessment. Health Care*. — 1988. — 4. — 637-642.
17. Lyle R.C. A performance test for assessment of upper limb function in physical rehabilitation treatment and research // *Int. J. Rehabil. Res.* — 1981. — 4. — 483-492. doi: 10.1097/00004356-198112000-00001
18. Brott T.G., Adams H.P., Olinger C.P., Marler J.R., Barsan W.G., Biller J., Spilker J., Holleran R., Eberle R., Hertzberg V. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale // *Stroke*. — 1989. — 20. — 864-870.
19. Kerr D.M., Fulton R.L., Lees K.R. Seven-Day NIHSS Is a Sensitive Outcome Measure for Exploratory Clinical Trials in Acute Stroke // *Stroke*. — 2012. — 43. — 1401-1403.
20. Van Swieten J., Koudstaal P., Visser M., Schouten H. et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients // *Stroke*. — 1988. — 19 (5). — 604-607.
21. Lachin J.M. *Biostatistical methods. The assessment of relative risks*. — New York: Wiley, 2000.
22. Frick H. A maximin linear test and its application to Lachin's Data. *Commun Statist // Theory and Methods*. — 1994. — 23. — 1021-1029.
23. Frick H. Comparing trials with multiple outcomes: The multivariate one-sided hypothesis with unknown covariances // *Biom. J.* — 1995. — 8. — 909-917.
24. Gail M., Simon R. Testing for qualitative interactions between treatment effects and patient subsets // *Biometrics*. — 1985. — 41. — 361-372.
25. Hedges L.V., Olkin J. *Statistical Methods for Meta-Analysis*. — San Diego: Academic Press, Inc., 1985.

26. DerSimonian R., Laird N. *Meta-analysis in clinical trials // Controlled Clin. Trials.* — 1986. — 7. — 177-188.
27. Higgins J.P.T., Thompson S.G., Deeks J.J., Altman D.G. *Measuring inconsistency in meta-analyses // BMJ.* — 2003. — 327. — 557-560.
28. Higgins J.P.T., Thompson S.G. *Quantifying heterogeneity in a meta-analysis // Stat. Med.* — 2002. — 21. — 1539-1558.
29. Borenstein M., Hedges L., Rothstein H. *Introduction to Meta-Analysis.* — New York: Wiley, 2007.
30. Borenstein M., Hedges L., Higgins J., Rothstein H. *Introduction to Meta-Analysis.* — New York: Wiley, 2009.
31. Deeks J.J., Higgins J.P., Altman D.G. *Analysing Data and Undertaking Meta-analysis / Higgins J.P., Green S., eds. // Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011.*
32. Chang B.S., Lowenstein D.H. *Practice parameter: antiepileptic drug prophylaxis in severe traumatic brain injury: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology // Neurology.* — 2003. — 60. — 10-16.
33. Biester K., Lange S., Kaiser T., Potthast R. *High dropout rates in trials included in Cochrane Reviews. Paper presented at: XIV Cochrane Colloquium; Dublin, Ireland, 2006.*
34. Higgins J.P., Altman D.G., Sterne J.A. *Assessing risk of bias in included studies / Higgins J.P., Green S., eds. // Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0. The Cochrane Collaboration; 2011.*
35. Group N.S. *Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA stroke study group // N. Engl. J. Med.* — 1995. — 333 (24). — 1581-1587.
36. Morris J.H., van Wijck. *Upper limb activity limitation after stroke: identifying severity subgroups using the Action Research Arm Test and the Nine Hole Peg Test // Int. J. Stroke.* — 2010. — 5 (Suppl. 3). — 56.
37. Hsueh I., Hsieh C. *Responsiveness of two upper extremity function instruments for stroke in patients receiving rehabilitation // Clin. Rehabil.* — 2002. — 16. — 617-624.
38. Yozbatiran N., Der-Yaghiaian L., Cramer S.C. *A Standardized approach to performing the action research arm test // Neurorehabil. Neural. Repair.* — 2008. — 22. — 78-90.
39. Nijland R., van Wegen E., Verbunt J., van Wijk R., van Kordelaar J., Kwakkel G. *A comparison of two validated tests for upper limb function after stroke: the Wolf Motor function test and the action research arm test // J. Rehabil. Med.* — 2010. — 42. — 694-696.

Вперше опубліковано  
в «Neurol. Sci». 2017; 38: 1761-1769 ■

Alla Guekht<sup>1</sup>, Johannes Vester<sup>2</sup>, Wolf-Dieter Heiss<sup>3</sup>, Eugene Gusev<sup>4</sup>, Volker Hoemberg<sup>5</sup>, Volker W. Rahlfs<sup>2</sup>, Ovidiu Bajenaru<sup>6</sup>, Bogdan O. Popescu<sup>6</sup>, Edith Doppler<sup>8</sup>, Stefan Winter<sup>8</sup>, Herbert Moessler<sup>9</sup>, Dafin Muresanu<sup>10, 11</sup>

<sup>1</sup>Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry and Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Department of Biometry and Clinical Research, IDV Data Analysis and Study Planning, Krailing, Germany

<sup>3</sup>Max Planck Institute for Metabolism Research, Cologne, Germany

<sup>4</sup>Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Department of Neurology, SHR Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Bad Wimpfen, Germany

<sup>6</sup>Department of Neurology, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

<sup>7</sup>Laboratory of Molecular Biology, "Victor Babes" National Institute of Pathology, Bucharest, Romania

<sup>8</sup>Department of Clinical Research, EVER Neuro Pharma GmbH, Unterach, Austria

<sup>9</sup>COMAMO LifeSciences GmbH, Mondsee, Austria

<sup>10</sup>Department of Clinical Neurosciences, "Iuliu Hatieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

<sup>11</sup>"RoNeuro" Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania

### Безпека та ефективність Церебролізіну при відновленні рухових функцій після інсульту: метааналіз досліджень CARS

**Резюме.** У цьому метааналізі об'єднані результати двох ідентичних досліджень інсульту (CARS-1 і CARS-2), у яких оцінювалася ефективність Церебролізіну щодо відновлення рухових функцій під час ранньої реабілітації. Церебролізин — це нейропептидний препарат, що вводиться парентерально і схвалений для лікування інсульту. Обидва дослідження мали проспективний, рандомізований, подвійний сліпий, плацебо-контрольований дизайн. Лікування Церебролізіном в дозі 30 мл один раз на добу протягом 3 тижнів починалося через 24–72 години після розвитку інсульту. Крім того, пацієнти брали участь у стандартизованій програмі реабілітації тривалістю 21 день, яка починалася протягом 72 годин після розвитку інсульту. Для обох досліджень з метою метааналізу використовувалися первинні дані аналізу (аналіз індивідуальних даних пацієнта). Було заздалегідь заплановано об'єднання даних цих двох досліджень за допомогою процедур метааналізу, а методи були попередньо визначені у сліпом режимі. Визначена за допомогою непараметричного критерію Манна — Уїтні (МУ) величина ефекту двох досліджень у балах за шкалою

ARAT в день 90-й свідчила про перевагу Церебролізіну над плацебо (МУ 0,62, P < 0,0001, процедура підсумовування Weibull-Lachin, день 90-й, перенесення даних останнього спостереження вперед; N = 442). Крім того, аналіз користі на ранніх етапах лікування в день 14-й і день 21-й за допомогою шкали тяжкості інсульту Національного інституту охорони здоров'я США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS), яка вважається найбільш чутливою щодо раннього поліпшення стану здоров'я, продемонстрував статистичну значущість (МУ 0,59, P < 0,002). Відповідне число пролікованих пацієнтів на одного вилікуваного (number-needed-to-treat, NNT) для клінічно значущих змін при ранній оцінці за шкалою NIHSS становило 7,1 (95% ДІ 4–22). Церебролізин сприятливо діяв на рухову функцію і неврологічний статус у період ранньої реабілітації пацієнтів після гострого ішемічного інсульту. Показники безпеки можна було порівняти з плацебо, що демонструє сприятливе співвідношення користь/ризик.

**Ключові слова:** Церебролізин; інсульт; відновлення; користь на ранніх етапах лікування; шкала NIHSS; метааналіз

Alla Guekht<sup>1</sup>, Johannes Vester<sup>2</sup>, Wolf-Dieter Heiss<sup>3</sup>, Eugene Gusev<sup>4</sup>, Volker Hoemberg<sup>5</sup>, Volker W. Rahlfs<sup>2</sup>, Ovidiu Bajenaru<sup>6</sup>, Bogdan O. Popescu<sup>6,7</sup>, Edith Doppler<sup>8</sup>, Stefan Winter<sup>8</sup>, Herbert Moessler<sup>9</sup>, Dafin Muresanu<sup>10,11</sup>

<sup>1</sup>Moscow Research and Clinical Center for Neuropsychiatry and Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Department of Biometry and Clinical Research, IDV Data Analysis and Study Planning, Krailling, Germany

<sup>3</sup>Max Planck Institute for Metabolism Research, Cologne, Germany

<sup>4</sup>Department of Neurology, Neurosurgery and Medical Genetics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>5</sup>Department of Neurology, SHR Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Bad Wimpfen, Germany

<sup>6</sup>Department of Neurology, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania

<sup>7</sup>Laboratory of Molecular Biology, Victor Babes National Institute of Pathology, Bucharest, Romania

<sup>8</sup>Department of Clinical Research, EVER Neuro Pharma GmbH, Unterach, Austria

<sup>9</sup>COMAMO LifeSciences GmbH, Mondsee, Austria

<sup>10</sup>Department of Clinical Neurosciences, Iuliu Hatieganu University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania

<sup>11</sup>RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania

### Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials

**Abstract** This meta-analysis combines the results of two identical stroke studies (CARS-1 and CARS-2) assessing efficacy of Cerebrolysin on motor recovery during early rehabilitation. Cerebrolysin is a parenterally administered neuropeptide preparation approved for the treatment of stroke. Both studies had a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled design. Treatment with 30 ml Cerebrolysin once daily for 3 weeks was started 24–72 h after stroke onset. In addition, patients participated in a standardized rehabilitation program for 21 days that was initiated within 72 h after stroke onset. For both studies, the original analysis data were used for meta-analysis (individual patient data analysis). The combination of these two studies by meta-analytic procedures was preplanned, and the methods were predefined under blinded conditions. The nonparametric Mann-Whitney (MW) effect size of the two studies on the Action Research Arm

Test score on day 90 indicated superiority of Cerebrolysin compared with placebo (MW 0.62,  $P < 0.0001$ , Wei-Lachin pooling procedure, day 90, last observation carried forward;  $N = 442$ ). Also, analysis of early benefit at day 14 and day 21 by means of the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), which is regarded as most sensitive to early improvements, showed statistical significance (MW 0.59,  $P < 0.002$ ). The corresponding number needed-to-treat for clinically relevant changes in early NIHSS was 7.1 (95% confidence interval: 4 to 22). Cerebrolysin had a beneficial effect on motor function and neurological status in early rehabilitation of patients after acute ischemic stroke. Safety aspects were comparable to placebo, showing a favourable benefit/risk ratio.

**Keywords:** Cerebrolysin; stroke; recovery; early benefit; National Institutes of Health Stroke Scale; meta-analysis